

ウイルス感染と免疫

山内一也 著

刊行のことば

医学はその研究の方法として、基礎と臨床に大別されているが、本来その間になんらの溝もあるべきではない。すなわち臨床医学で経験され、得られた知識が基礎医学でふかくほりさげられ、そこで解明された理論がまた臨床にフィードバックされ活用されてこそ、真の医学の発展が期待される。しかし現実には基礎と臨床はややもすると遊離しがちのようである。この中外医学双書はこの基礎と臨床との橋渡しを企図し、臨床の実際に必要な基礎的知識を1テーマごとに1冊にまとめ、単なる文献・業績の羅列ではなく、著者の考えかたを正面にだして述べたもので、さらにこの問題を通じて著者の医学観・哲学がにじみでている。より良い医療のための一助となれればと希求する。

中外医学双書

ウイルス感染と免疫

定価 2,600円 ©

著者 山内 一也 1979年12月10日 初版1刷

発行者 青木 三千雄

印刷所 三和印刷株式会社

発行所 株式会社 中外医学社

〒162 東京都新宿区矢来町62

電話 東京(03)268-2701(代)

振替口座 東京9-98814番

序

免疫学の出発点は、18世紀の終りに JENNER が、牛痘にかかったことのある乳しぼりの女性が天然痘にかからないことをみいだした時にさかのぼることができる。その結果考え出された種痘は最初のワクチンであり、最初の遅延型過敏反応の観察もまた、牛痘にかかった人に種痘を行った際にみいだされたものである。このように、ウイルス感染は免疫学の出発点で極めて重要な役割を果たしたものといえる。

しかし、基礎免疫学の最近のめざましい進展に比較して、ウイルス感染の免疫学は残念ながらかなり遅れをとっているといわざるをえない。ウイルス感染では、免疫反応の標的抗原となるウイルスそれ自体が、身体の中で種々の様式で増殖し、増殖の部位もまたいろいろと変わり、時には免疫反応の担い手であるリンパ球にも感染するといった、ダイナミックでかつ複雑な状況が存在する。そこにウイルス感染の免疫の研究の困難性があるが、また同時に、尽きることのない興味ある研究課題があるともいえよう。

ウイルス感染の免疫学のこれまでの研究の歴史を振りかえってみると、ワクチン開発による急性ウイルス感染症の予防、いいかえると再感染の防御に関する研究が主体となっていた。ウイルスの初感染での免疫についての関心が高まってきたのは、比較的最近

近のことである。

それと同時に、防御機構のような生体にとってプラスの面だけでなく、免疫反応のマイナス面も問題になってきた。その一つとして、ウイルス感染が直接または間接に、免疫担当細胞であるリンパ系細胞に影響を与え、その結果、免疫機能を阻害し免疫系の微妙なバランスを乱す例がいくつかみいだされてきた。

このようなウイルス感染の免疫系への影響は、スローウイルス感染症や自己免疫病のような慢性疾患の病因もしくは発病機構につながるものとして注目されはじめている。

本書は、以上のようなウイルス感染と生体の免疫系の複雑な関係を整理することを目的としたつもりであったが、何分にも実験事実の乏しい研究分野であり、かつまた著者の力量不足のため、推論の積み重ねに頼った歯切れの悪い議論が多いものになってしまったようである。しかし、見方を変えれば、これがウイルス感染の免疫における、各種問題点についての一般的理解の現状を反映したものといえるかもしれない。

近年、著しい進展をとげた分子レベルでのウイルス学と基礎免疫学のそれぞれの研究成果が、ウイルス感染の免疫学に応用されて、これらの問題点が解決されることを期待するものである。

本書は免疫学の基礎知識を一通り持っている人を対象として書いたため免疫学の基礎的事項についての解説は省略してある。ウイルス学については、ウイルス学の専門外の人が本書を理解する

の必要と思われる最少限度の解説を行った。

なお、本書をまとめるに当たって、国立予防衛生研究所麻疹ウイルス部、宍戸 亮、河野晴也、速水正憲の諸氏から多くの有益な助言をうけたことをここに記して感謝の意を表したい。

1979年11月

山内一也

目 次

ウイルスの分類と構造	1
細胞レベルでのウイルス感染	7
A. ウイルスと細胞の相互関係	7
B. 細胞レベルでのウイルス感染の拡がり方	10
C. ウイルス感染細胞表面の変化	12
1) 感染細胞表面へのウイルス抗原の出現	12
2) Fcレセプターの出現	16
3) 細胞膜の正常抗原への影響	17
ウイルス感染症の発病の過程	18
A. 全身性感染症と局所性感染症	18
B. ウイルス血症	21
ウイルス感染に対する非特異的防御機構	23
A. ウイルスの侵入部位での非特異的防御機構	23
B. 体内侵入後のウイルスに対する非特異的防御機構	24
1) 発熱	24
2) インターフェロン	25
3) 食細胞	25
4) NK細胞	26
5) 遺伝的抵抗性	29

2 目 次

6) 年齢依存抵抗性	30
ウイルス感染に対する特異的防御機構	31
A. 細胞性免疫	32
1) 遅延型過敏反応	32
2) 細胞傷害性 T 細胞	34
a) ウイルス抗原の認識	35
b) ヒトにおける抗原認識	41
3) T 細胞によるマクロファージの活性化	42
B. 液性免疫	44
1) ウイルス抗体の種類	44
a) IgM 抗体	46
b) IgG 抗体	47
c) IgA 抗体	48
2) ウイルス抗体産生の T 細胞依存性	48
3) ウイルスの中和	51
a) 中和抗体	51
b) 中和抗体の結合部位	52
4) 中和の補助因子	54
a) 補 体	54
b) 抗 IgG 抗体	57
c) リウマチ因子	57
5) 抗体によるウイルス感染細胞の破壊	59
a) 抗体依存 - 細胞媒介細胞傷害	59
b) 補体依存 - 抗体媒介細胞傷害	61

C. ウイルス感染からの回復における	
液性免疫と細胞性免疫の相対的役割	62
1) 理論的立場からの考察	62
2) 研究のアプローチ	65
D. 再感染における防御機構	68
E. 免疫の持続	70
1) 終生免疫	70
a) 抗体産生の持続の機構	70
b) 記憶細胞の役割	72
c) 局所性感染症での免疫の持続	73
2) 抗原原罪	74
ウイルス感染による免疫病変	77
A. 1 型	77
B. 2 型	80
C. 3 型	81
D. 4 型	82
ウイルス感染に伴う免疫反応の修飾	85
A. 免疫抑制をおこすウイルス	85
B. 免疫抑制の機構	88
1) ウイルス感染によるリンパ球の破壊	88
a) リンパ球破壊の実例	88
b) リンパ球破壊の機構	89
2) マクロファージの機能異常	91

4 目 次

3) リンパ球の分化または機能の抑制	92
4) リンパ球の再循環への影響	93
C. 免疫増強をひきおこすウイルス	94
D. 免疫反応の修飾の意義	95
ウイルス感染と自己免疫病	98
A. ウイルスによる自己免疫成立の機構	98
1) ウイルスによる自己抗原の修飾	99
2) ウイルスによる自己抗体産生細胞への 非特異的刺激	102
3) 隠された抗原のウイルス感染による露出	102
4) ウイルスの非特異的アジュバント効果	103
5) ウイルスによる免疫調節機構の攪乱	103
B. ウイルス感染のさいにみられる自己免疫現象	104
C. 自己免疫病についてのウイルス学的検索	106
1) NZマウスのSLE	107
2) イヌのSLE	110
3) ヒトのSLE	113
a) C型RNAウイルス説	113
b) パラミクソウイルス説	114
中枢神経系のウイルス感染と免疫	116
A. スローウイルス感染	116
1) スローウイルス感染の定義	116
2) スローウイルス感染をおこすウイルス	118

a) 異常ウイルス.....	118
b) 通常のウイルス.....	120
3) 亜急性硬化性全脳炎.....	120
4) 進行性多巣性白質脳症.....	122
5) ビスナ.....	123
6) ウイルスの持続感染の機構.....	125
a) 免疫学的要因.....	125
b) ウイルス側要因.....	127
B. ウイルスによる脱髄疾患.....	129
1) オリゴデンドログリアにおける ウイルス増殖の直接的影響.....	131
2) アストロサイトでのウイルス感染の 間接的影響.....	132
3) ミエリン抗原に対する自己免疫.....	132
4) オリゴデンドログリアに対する免疫反応.....	133
5) まきこみ効果.....	134
C. 中枢神経系における免疫反応.....	134
ウイルス ワクチン	139
A. ウイルス ワクチンの種類	139
B. ウイルス ワクチンの製造工程と品質管理	141
C. 生ワクチンと不活化ワクチンの比較.....	143
1) 有効性.....	144
2) 安全性.....	146
D. ワクチンによる副反応.....	148

6 目 次

1) 非免疫学的機構による副反応	150
2) 免疫学的機構による副反応	151
a) 被接種者の免疫異常による副反応	151
b) 正常被接種者における副反応	152
E. ワクチンによる伝染病の根絶	155
インターフェロン	159
A. インターフェロンの種類	160
B. インターフェロンの生物活性	161
1) 抗ウイルス作用	161
2) 免疫反応の調節	162
a) 抗体産生への影響	163
b) 遅延型過敏反応への影響	163
3) 細胞分裂の抑制	165
4) 分化した細胞の機能の増強	165
5) 細胞表面への影響	166
C. ウイルス感染の発病機構における インターフェロンの役割	167
1) 防御機構	167
2) 免疫病変	167
D. インターフェロンの臨床応用	168
参考文献	173
索引	177

ウイルスの分類と構造

ウイルスは動物ウイルス・植物ウイルス・昆虫ウイルス・細菌ウイルス（バクテリオファージ）の4群に大別されるが、本書でとりあつかうのは動物ウイルスに限る。本書の性格からみて、ウイルスの分類と構造についての詳細は成書にゆずり、本書を読むに必要と考えられる点についてのみ以下に述べる。

ウイルスの分類の作業はウイルス分類国際委員会 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) によって行われている。このICTVの分類にしたがって動物ウイルスを表1のように整理してみた。

ウイルスは核酸の型からDNAウイルスとRNAウイルスに大別される。免疫学的立場からはエンベロープの有無、ウイルス粒子の放出の様式（出芽または細胞破壊）がとくに重要と考えられる。

成熟ウイルス粒子（ビリオン virion）の構造が比較的詳しく研究されている代表的なウイルスの例として、無エンベロープウイルスのアデノウイルス、エンベロープウイルスのインフルエンザウイルスの構造を図1, 2にそれぞれ示した。

2 ウイルスの分類と構造

表 1 動物ウイルスの分類

ウイルス科	ウイルス属	核酸の型	エンベロープの有無	出芽による増殖*	代表的ウイルス
パルボウイルス科 <i>Parvoviridae</i>	パルボウイルス属	DNA	—	—	パルボ ウサギパピローマ ポリオマー・SV40・BK・ JC
パポーバウイルス科 <i>Papovaviridae</i>	パピローマウイルス属 ポリオマウイルス属	〃 〃	— —	— —	ヒトアデノ トリアデノ
アデノウイルス科 <i>Adenoviridae</i>	マストアデノウイルス属 アピアデノウイルス属	〃 〃	— —	— —	単純ヘルペス・水痘・サイ トメガロ
ヘルペスウイルス科 <i>Herpetoviridae</i>	ヘルペスウイルス属	〃	+	+	(核膜)
ポックスウイルス科 <i>Poxviridae</i>	オルソポックスウイルス属	〃	+	—	痘瘡・ワクチニア・マウス ポックス
ピコルナウイルス科 <i>Picornaviridae</i>	アピポックスウイルス属 エンテロウイルス属	〃 RNA	+	—	鶏痘 ポリオ・コクサッキー・エ コー
レオウイルス科 <i>Reoviridae</i>	ライノウイルス属 レオウイルス属 オルビウイルス属	〃 〃 〃	— — —	— — —	ライノ (普通感冒) レオ ブルータング・コロラドダ ニ熱
トローガウイルス科 <i>Togaviridae</i>	ロータウイルス属 アルファウイルス属	〃 〃	— +	— +	ロータ シンドビス・セムリキ森林 病・チクングニヤ

フラビウイルス属	RNA	+	+	+	日本脳炎・黄熱・デング
ブンヤウイルス科 <i>Bunyaviridae</i>	〃	+	+	+	ブンヤンペラ
アレナウイルス科 <i>Arenaviridae</i>	〃	+	+	+	リンパ球性脈絡髄膜炎 ラッサ
コロナウイルス科 <i>Coronaviridae</i>	〃	+	+	+	ヒトコロナ・マウス肝炎・ ニワトリ伝染性気管支炎
レトロウイルス科 <i>Retroviridae</i>	〃	+	+	+	マウス白血病・ニワトリ白 血病・マウス乳癌 フォーマイ因子 ピスナ
オルソミクソウイルス科 <i>Orthomyxoviridae</i>	〃	+	+	+	インフルエンザ
パラミクソウイルス科 <i>Paramyxoviridae</i>	〃	+	+	+	RS ムンブス・パラインフルエ ンザ・ニョーカスル病 麻疹・ジステンパー・牛疫 水疱性口内炎 狂犬病
ラブドウイルス科 <i>Rhabdoviridae</i>	〃	+	+	+	

*注のないものは細胞膜からの出芽

4 ウイルスの分類と構造

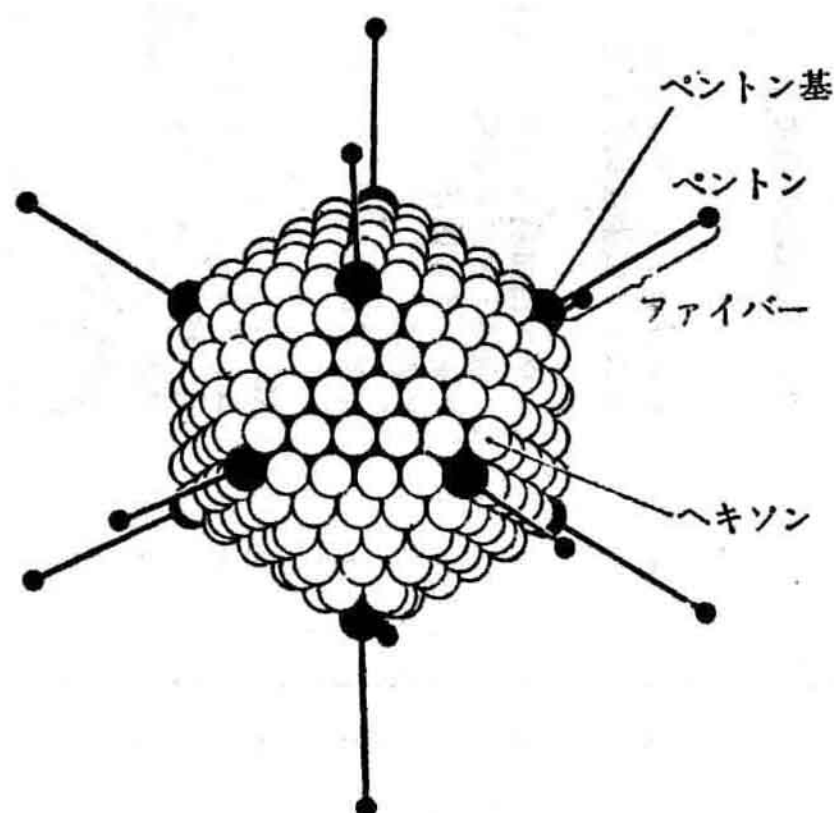


図 1 アデノウイルスの構造

ウイルス粒子の外観を模式的に示したものである。ここにみられるのはエンベロープをもたない裸のカプシッドであって正 20 面体を形づくっており、この内側にウイルス核酸 (DNA) が包みこまれている。カプシッドは 252 個のカプソマーから成りたつ。20 個の正三角形の面には各 12 個のヘキソン hexon とよばれるカプソマーが存在し、正 20 面体の 12 の頂点には、ペントン penton とよばれるカプソマーが存在する。ペントンはペントン基 penton base と、それから糸状に伸びて先端に球形のノブのついたファイバー fiber からできている。

(CRAWFORD, L. : The DNA viruses of the adeno, papilloma, and polyoma groups. "Molecular Basis of Virology" ed. by FRAENKEL-CONRAT, H. 1968, p. 405, Reinhold Book Corp., New York.)

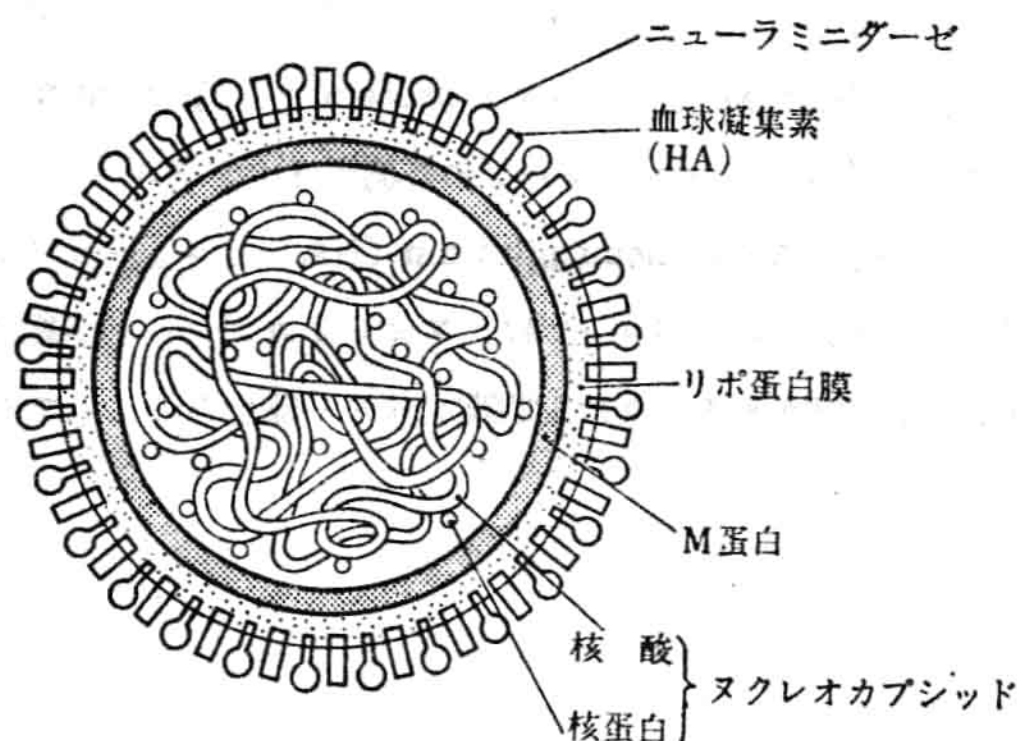


図 2 インフルエンザウイルスの構造

ウイルス粒子の断面を模式的に示したものである。粒子内部にはウイルス核酸 (RNA) と核蛋白が結合したヌクレオカプシッドが存在する。このヌクレオカプシッドをエンベロープがとりかこむ。エンベロープの内側には M 蛋白があり、外側には 2 重層の脂質膜があって、この中には HA とニューラミニダーゼがスパイクの形で挿入されている。

無エンベロープ ウイルスではウイルス粒子の外側は蛋白 外被カプシッド capsid が占める。カプシッドはユニット蛋白であるカプソマー capsomere が多数集まって形成されたものであり、これが粒子の内側に存在する核酸を包んで、ヌクレオカプシッド nucleocapsid を形成する。

エンベロープ ウイルスではヌクレオカプシッドをエンベロー

6 ウイルスの分類と構造

プがとりかこんでいる。エンペロープはリポ蛋白質からなる膜で多くの場合内側にはM蛋白(matrix protein または membrane protein)が存在する。エンペロープの外側にはインフルエンザウイルスでは血球凝集素 hemagglutinin (HA) とニューラミニダーゼが存在する。エンペロープは、ヌクレオカプシッドが細胞膜から出芽で放出されるときに細胞膜成分の一部をとりこんで形成される。